

Testisin Malign Lenfomaları

Dr. Ayşegül Uner, Dr. İsmail Çelik

Dr. Gülnur Güler, Dr. Gülçin Altın,
Dr. Arzu Sungur, Dr. Haluk Özen

SUMMARY

Primary lymphoma of testis

Primary lymphomas account for only 5 % of all neoplasms of the testis. Testis is the organ which is often involved in the progress of Non-Hodgkin lymphoma, but is quite rare to arise primarily as a tumor of testis. In our study clinicopathologic features of cases, diagnosed in H.Ü.T.F. between the years of 1989-1998 are presented, and the immunophenotypes of the lesions are identified.

Key words: Primary Lymphoma, Testis

ÖZET

Testisin primer malign lenfomaları tüm testis lenfomalarının % 5'ini oluşturmaktadır. Testis Non-Hodgkin lenfoma seyrinde tümörü şeklinde görülmektedir. Bu çalışmada 1989-1998 yılları arasında H.Ü.T.F. primer testis lenfomasına ait klinikopatolojik değerlendirmekte ve olgulara ait immünlü yönelik çalışmaların sonuçları sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Primer lenfor

Testis lenfomalarının lenfoma seyrinde tümörü şeklinde görülmektedir. Bu çalışmada 1989-1998 yılları arasında H.Ü.T.F. primer testis lenfomasına ait klinikopatolojik değerlendirmekte ve olgulara ait immünlü yönelik çalışmaların sonuçları sunulmaktadır.

na, Testis

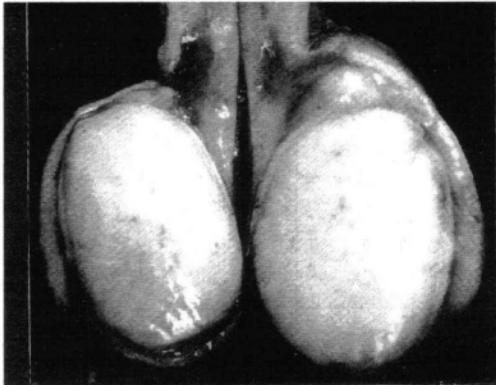
in % 5'ini oluşturan en sık görülen primer ekstraselüler nodal lenfomanın nadir görülenidir (2).

tanı almış altı tane klinik bulgular değerlendirilmiştir. Makroskopik olarak mevcut gross patolojik değişiklikler B10 (Dako) ve CD45RO (+) ile tespit edilmiştir.

sonra lenfoma relapsı ve nötropenik sepsisle kaybedilmiştir. Bir hasta 14 ay sonra izlemiden çıkmış olup, diğer hastalar 5-75 aylık takiplerinde remisyonda izlenmektedirler.

Patolojik incelemede gross olarak gri-krem rengi homojen görünümde kitlenin sıklıkla testis dokusunun tamamına yakının infiltrate ettiği görülmüştür (resim 1). Histolojik olarak genellikle atrofik seminifer tübüller arasında gelişen ve yer yer tübülleri infiltrate eden diffüz gelişim gösteren neoplazi izlenmiştir. Dört olguda diffüz büyük hücreli tipte lenfoma saptanırken (resim 2), bir olguda diffüz mikst küçük ve büyük hücrelerden oluşmuş ve damarlar etrafında yoğunlaşmaya ve damarları destrüktif etmeye meyilli anjiosentrik lenfoma görünümü vardır. Pediatrik yaşdaki olguda ise diffüz lenfoblastik lenfoma saptanmıştır.

İmmünohistokimyasal incelemede dört olguda CD 20 (+), CD 45RO (-) bulunmuş ve hücre fenotipi B olarak belirlenmiştir. Anjiosentrik lenfoması olan olguda ise CD 45RO(+) (resim 3)



Resim 1 : Testis lenfoması, makroskopik görünüm

GİRİŞ

Lenfoma testiste görülen tüm neoplaziler arasında en nadir görülenidir, fakat 60 yaşın üzerindeki hastalarda testis neoplazileridir (1-9). Testiste saptanan lenfoma nodal hastalığı yansıtabileceği gibi klinik olarak lenfoma hastalığının ilk bulgusu veya diseminasyonu olarak da karşımıza çıkmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

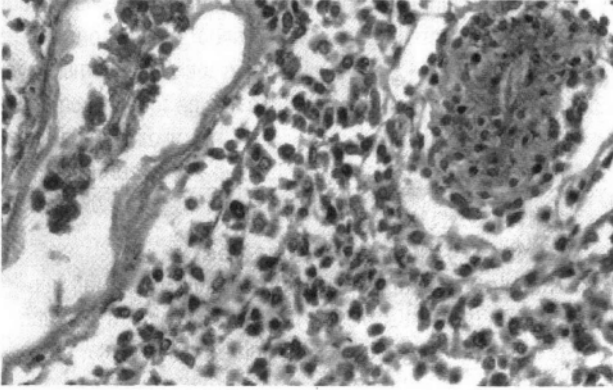
1989 - 1998 yılları arasında HÜTF'de tanımlanan testis lenfoması olgusuna ait klinikopatolojik değerlendirilmiştir. Hastalara ait klinik bilgiler değerlendirilmiştir. Kesitler yeniden değerlendirilmiş Formulation'a göre subklasifikasyon yapılmıştır. Bilgiler biyopsi raporlarından ve iki olguda fotoğraflardan değerlendirilmiştir. İmmünohistokimyasal maddelere parafin gömülmüş dokularından hazırlanan ve T hücre fenotiplerini belirleyebilmek için CD 45RO (Dako) monoklonal antikorları kullanılmıştır.

BULGULAR

Klinik incelemede hastaların tümünde tanımlanan klinik bulgular genel fizik muayene yanı sıra tam kan tahlili, karaciğer fonksiyonlarını da içeren biyokimyası, akciğer filmi, kemik iliği aspirasyonu, abdominopelvik USG ve/veya CT uyumlu evreleme Ann-Arbor kriterlerine göre yapılmıştır. Klinik bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir. Dört hasta testis dışında odak saptanmamıştır. Dış lenfoma odaklarının varlığı açısından şüphelenilen hastada ise bilateral testis lenfomaları retroperitoneal lenfadenopati de saptanmıştır.

* Dali, Ankara
** Dali, Ankara
*** Dali, Ankara

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim
** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü
*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim

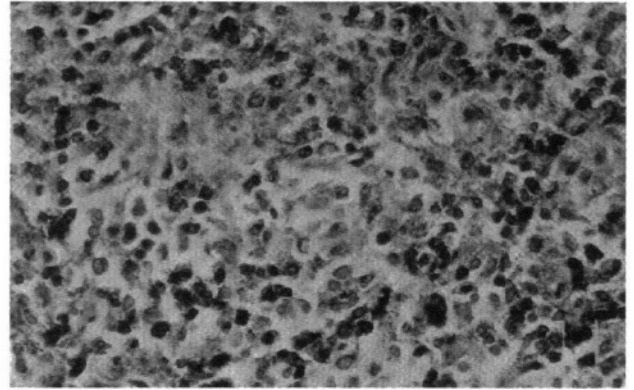


Resim 2 : Seminifer tübüller arasında infiltrat olmuş neoplazi (H+4, x400)

CD 20(-) olup hücre fenotipi T olarak değerlendirilmiştir. Pediatrik olguda üç kez tekrar edilmesine karşın her iki belirleyici ile de pozitif sonuç elde edilememiştir. Hastalara ait patolojik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Testis lenfoması sıklıkla kötü seyreden prognozu nedeniyle önceleri okült olarak dissemine olmuş sistemik hastalığın ilk bulgusu olarak düşünülmüşse de, literatürde yayınlanan lokalize ve sadece orşiektomi ile uzun yıllar yaşayan olguların



Resim 3 : Neoplastik hücrelerde yaygın ve kuvvetli pozitivite (CD 45RO (UCHL-1), x400, Streptavidin-biotin-peroksidaz)

varlığı, testiste başlayan primer lenfoma varlığını desteklemektedir (1-3,5).

Testis lenfomalarına tanı verilirken germ hücreli neoplazilerden ve korink orşitiden ayrımı önemlidir. Literatürde başlangıçta yanlış tanı almış çok sayıda olgu mevcuttur (4-6). Bizim hastalarımızdan birinin de dış merkezdeki ilk tanısı seminom olarak verilmiştir. Testis lenfoması her yaşta ve çocuk hastalarda da tanımlanmışsa da genellikle 50 yaşın üzerinde görülür ve 6 ve 7. dekada pik yapar (4,5). Bu yaş dağılımı 3 ve 4. dekada görülen germ hücreli neoplazilerden oldukça

Tablo 1 : Hastalara ait klinik bulgular

Hasta No.	Yaşı	Tutulan Testis	Evre (Ann-Arbor)	Rekürrensler Rekürrense Dek Geçen Süre - Tedavi	Tedavi	Takip Süresi	Hastanın Son Durumu
1	35	Sağ	IE	1. Cilt - 4 ay - Eksizyon 2. Cilt- 9 ay - Lokal RT 3. Sol testis - 12 ay - Sol inguinal orşiektomi 4. Sağ aksiller LAP + dalak - 14 ay - Tedavi?	Sağ inguinal orşiektomi + CHOP (5 kür) + modifiye ESHAP (4 kür)	14 ay	14 ay sonunda takipten çıktı
2	49	Sol	? (Dış merkezde torakoabdominal BT'de şüpheli LAPlar)	Sağ testis - 12 ay -sağ inguinal orşiektomi	Sol inguinal orşiektomi + CHOP (9 kür) + modifiye ESHAP (6 kür)	75 ay	Remisyonunda; ilaçsız izlemde
3	40	Sol	IE	-	Sol inguinal orşiektomi + CHOP (6 kür)	24 ay	Remisyonunda; ilaçsız izlemde
4	72	Sağ	IE	-	Sağ inguinal orşiektomi + CHOP (6 kür)	9 ay	Remisyonunda; ilaçsız izlemde
5	46	Sağ	IE	-	Sağ inguinal orşiektomi * CHOP (halen kemoterapi alıyor)	5 ay	Kemoterapide alıyor
6	11	Bilateral	III (Retroperitoneal LAP)	Abdominal kitle + nötropenik sepsis - 10 ay	Sol inguinal orşiektomi + Sağ testisten biopsi + Prednisolon + onkovin - İntratekal prednisolon + AraC + Metotreksat - Endoksan + Adriamisin	10 ay	10. ayda hasta kaybedildi

Hasta No.	Subklasifikasyon (Working Formulation)	Nekroz	Vasküler invazyon	Lokal Yardım	İmmünohistokimyasal Çalışma
1	Diffüz mikst büyük ve küçük hücreli	-	+	-	İmmünohistokimyasal Çalışma
2	Diffüz büyük hücreli	+	-	Epididim + Tunica albuginea	CD45RO (+) CD20 (-) T hücre
3	Diffüz büyük hücreli	+	+	-	CD20 (+) CD45RO (-) B hücre
4	Diffüz büyük hücreli	+	-	Epididim	CD20 (+) CD45RO (-) B hücre
5	Diffüz büyük hücreli	+	-	-	CD20 (+) CD45RO (-) B hücre
6	Lenfoblastik	-	+	Epididim + Tunica albuginea Spermatik kord	CD20 (-) CD45RO (-) İmmünofenotip?

farklıdır. Yin e germ hücreli neoplazilerden farklı olarak senkronize veya asenkronize bilateral tutulum lenfomalarda oldukça yüksektir (1,2-4-6). Bu oran literatürde % 38'e varan düzeylerde bildirilmektedir.

Bizim olgularımızdan biri çocuk, dördü ise 4-7.ci dekadardır. 35 yaşındaki olguda ise lenfomanın histolojik tipi, immünofenotipi ve seyri diğerlerinden farklıdır. Bu genç hastada görülen belirgin agresif seyir nedeniyle daha büyük serilerde prognozu farklı olan değişik histogenetik ve immünofenotipik grupları belirlerken hastaların yaşlarını da gözönüne almak faydalı olabilir. Testis lenfomasının en sık görülen klinik bulgusu ağrısız testis büyümesidir (2-4,6). Bazı çalışmalarda testis büyümesine eşlik eden kilo kaybı, ateş ve halsizlik gibi bulguların kötü prognozla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (2-4). Testis lenfomasının orşitis, kabakulak orşitisi, travma, spermatik kordda filiazis ve inmemiş testisle birlikteliği rapor edilmiş olup bizim olgularımızın hiç birisinde bunlar saptanmamıştır (3,4).

Testis lenfoması sıklıkla kötü prognoza sahiptir. Tanı aldıktan sonraki ilk bir-iki yıl içinde relaps görülenlerde prognozun kötü olacağı söylenmektedir (2,3). 37 adet primer testis yerleşimli lenfomanın incelendiği bir seride 2 ve 5 yıllık yaşam süreleri sırasıyla % 30 ve % 20 olarak bulunmuştur (5). Bir başka seride ise 27 hastada ortalama yaşam süresi 12 ay bulunmuştur (2). 26 hastadan oluşan son yıllara ait bir seride 5 ve 10 yıllık yaşam süreleri olguların % 79 ve % 63'ünde görülmüştür (9). Hastalara ait tedavi protokollerini özellikle geçmiş yıllarda birbirinden çok farklı olduğundan testis lenfomasının gerçek prognozunu değerlendirmek ancak standard tedavi protokollerinin uygulandığı serilerle gerçekleştirilebilir. Bizim tüm hastalarımızda tedavi protokolü aynı olmasına karşın vaka sayısı ve kısmen de izlem süre istatistiksel bir yorum yap-

mak için henüz yeterli değildir.

Pek çok histomorfolojik parametrenin prognoz açısından incelendiği yayınlardan bir kısmında gros epididim ve spermatik kord tutulumu, skleroz varlığı, tümör boyutu, vasküler invazyon varlığı prognoz açısından anlamlı bulunmuştur (2-4). Bu parametrelere ait bulgularımız Tablo 2'de özetlenmiştir. Hiç bir olgumuzda skleroz mevcut değildir.

Mevcut yayınlarda testis lenfoması için en önemli prognostik faktör hastalığın tanı anındaki evresi olarak görülmektedir. Sadece lokal hastalığı olanlarda (Evre IE ve IIE) hastalıklı yaşam ve toplam yaşam süreleri yaygın hastalığı olanlara göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (1,2-4-6). Evre I olarak değerlendirilmelerine karşın beklenmeyen agresif klinik gidiş gösteren hastaların bu serilerde sıklıkla görülmesi özellikle eski yıllara ait olgularda evrelemeye yönelik çalışmaların yeterli olmayışına bağlı olabilir (1,2-9). Prognozun histolojik subklasifikasyonla ilişkisine ait çelişkili yayınlar mevcuttur (1,2).

Testis lenfomasının relapsı sıklıkla diğer testiste, paraaortik ve retroperitoneal lenf nodlarında, orofarenks ve nazofarenksde, deri ve subkutan dokuda ve santral sinir sisteminde görülür (1-9). Bizim olgularımızın üçünde; birisinde tanı anında, diğerlerinde ilk tanıdan 12 ay sonra olmak üzere bilateral tutulum izlenmiştir. Roderick ve arkadaşları sekonder testis tutulumu olan 6 vakada primer odağın deri, nazofarenks, akciğer, santral sinir sistemi ve kemik olduğunu belirtmiştir (1). Öte yandan Waldeyer halkasının lenfomalarına ilişkin iki büyük seride hastaların seyrinde testis tutulumu izlenmemiştir (2). Olgularımızdan oldukça agresif seyreden birisinde cilt tutulumu izlenmiş; bu olgu histomorfolojik olarak anjiosentrik ve hücre fenotipi T olarak belirlenmiştir. Bu lokalizasyonların birbiri ile ilişkisini ve varsa farklı prognostik grupları belirlemek için daha büyük serilerde immünofenotiplemeyi de içeren çalışmalara

ihtiyaç vardır. Literatürde az sayıdaki hücre fenotipini belirlemeye yönelik çalışmada testis lenfomalarının çoğunlukla B hücre kökenli olduğu bulunmuştur (7,8). Bu serilerden ilkinde T hücre fenotipi saptanan bir olguda primer odağın cilt olduğu belirtilmektedir. Bizim T-hücre fenotipine sahip olan olgumuzda ise başlangıç semptomlarına ve klinik araştırmalara göre primer odak testisdir ve relapslardan ilk ikisi ciltte gözlenmiştir.

Evre I olarak belirlenen olgularda bile zaman zaman prognozun çok kötü seyretmesi testis lenfomasında orşiektomiye takiben agresif sistemik kemoterapi uygulanmasının gerekliliğini göstermektedir (4,6,9). Zietman ve arkadaşlarının çalışmasında adjuvan kemotarepinin hastalıksız yaşam süresini %50'den %75'e uzattığı saptanmıştır (9). Yine sık görülen diğer testis ve santral sinir sistemi tutulumu bu bölgelere profilaktik

tedavi verilmesi görüşünü doğurmuştur (1,4,6,7). 1950'lerden beri kontralateral testise radyoterapi uygulayan bir merkezde bu hastaların hiçbirinde testiste relaps gözlenmemiştir (4).

Testis lenfoması olgularında hastalığın yayılım paterni gözönüne alınarak fizik muayenede diğer testis, ciltte oluşabilecek lezyonlar, nazofarenks, tüm periferik lenf nodları dikkatle incelenmelidir. Santral sinir sistemi tutulumu sıklıkla görüldüğünden radyolojik yöntemler yanısıra serebrospinal sıvıda sitolojik incelemede de yapılmalıdır. Diğer testis ve santral sinir sistemine yönelik prolifaktik tedavilerin uygun hastalarda bir protokol yapılarak uygulanması hem hastalarımızın yaşam sürelerini artıracak, hem de bu konuda eksik olan literatür bilgisine önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Turner RR, Colby TV, Mackintosh R. testicular lymphomas, Cancer, 1981; 48: 2095-2102.
2. Paladagu RR, Bearman RM, Rappaport H. Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad, Cancer, 1980; 45: 561-571.
3. Talerman A. Primary malignant lymphoma of the testis J Urol, 1977; 118: 783-786.
4. Doll DC, Weiss RB. Malignant lymphoma of the testis, Am J Med, 1986; 81: 515-524.
5. Sussman EB, Hadju SI, Lieberman PH, Whitmore WF. Malignant lymphoma of the testis: A clinicopathologic study of 37 cases, J Urol, 1977; 118: 1004-1007.
6. Duncan PR, Checa F, Gowing FC, McElwain TJ, Peckham MJ Extranodal Non-Hodgkin's lymphoma presenting in the testicle, Cancer, 1980, 45: 1578-1584.
7. Ferry JA, Harris NL, Young RH, Coen J, Zietman A, Scully RE Malignant lymphoma of the testis, epididymis and the spermatic cord, Am J Surg Pathol, 1994; 18(4): 376-390.
8. Nonomura N, Aozasa K, Ueda T, Okuyama A, Matsuda M, Hida S, Yoshida O, Kobashi Y, Shima N, Yamabe H. Malignant lymphoma of the testis: histological and immunohistochemical study of 28 cases, J Urol, 1989; 141: 1368-1371.
9. Zietman AL, Coen JC, ferry JA, Scully RE, Kaufman DS, McGovern FG. The management and outcome of stage IAE Non-Hodgkin's lymphoma of the testis J Urol, 1996; 155: 943-94.